

論文内容の要旨

論文提出者氏名 小牧 和美

論文題目

Lower Blood Pressure and Risk of Cisplatin Nephrotoxicity: A Retrospective Cohort Study.

論文内容の要旨

シスプラチンは悪性腫瘍治療薬として幅広く使用されているが、高頻度に腎障害を来することが問題となる。高齢、女性、喫煙、パクリタキセルの併用、低アルブミン血症、血漿プラチナ濃度などがシスプラチン腎症のリスク因子として報告されている。尿細管上皮細胞の直接毒性のみでなく、内皮細胞障害や血管収縮などによる腎血流低下もシスプラチン腎症の機序の一つとして報告されている。我々は、通常の輸液治療を行なっても血圧低値や食事摂取低下がシスプラチン腎症のリスク因子になると仮説を立て、後ろ向きコホート研究を実施した。

2011年1月から2012年12月までに京都府立医科大学附属病院に入院し、頭頸部癌、食道癌、胃癌に対し、経静脈的にシスプラチンを投与した18歳以上の患者を対象とした。頭頸部癌、食道癌、胃癌の患者は食事摂取低下を伴いやすく、対象疾患として選択した。観察期間以前にシスプラチン投与歴のある患者、他院で投与歴のある患者、維持透析患者、投与間隔が2週間未満の場合は除外した。

原疾患、性別、喫煙歴、高血圧歴、糖尿病歴、身長を診療録より調査した。調査期間内に数回の投与がある場合は、次回投与までの期間を1サイクルと定めた。各サイクルにおいて投与直前の体重、BMI、体表面積、シスプラチン投与回数、サイクル内シスプラチン投与量/体表面積 (mg/m^2)、累積シスプラチン投与量/体表面積 (mg/m^2)、シスプラチン投与日の総輸液量 (mL)、併用抗癌剤の有無、投与日の利尿薬の使用の有無、食事形態 (固形食、非固形食)、食事摂取量、降圧薬の内服の有無、降圧薬の種類 (CCB、レニンアンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬、その他)、投与直前の収縮期血圧、拡張期血圧、シスプラチン投与直前の Alb, Hb, Cr, CRP を調査した。

有害事象共通用語規準 (CTCAE) v4.0 に基づき、サイクル内 Cr 最大値が基礎値の1.5倍以上のものを腎症ありと定義した。投与直前に測定された Cr を基礎値とし、シスプラチン投与後4週間以内、もしくは次回投与までの Cr の最高値をサイクル内 Cr 最高値とした。

単変量の比較は、名義変数については χ^2 検定または Fisher の正確検定、連続変数につい

ては Welch の t 検定で行った。3 群以上の名義変数の比較は、Bonferroni 補正を行った上で χ^2 検定を実施した。腎症と関連する背景因子を調べるために多重ロジスティック回帰分析を行った。 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

その結果、182 例 (男 135 人、女 47 人) が対象となり、442 サイクル (1 回目投与: 182 サイクル、2 回目投与: 139 サイクル、3 回目投与: 55 サイクル、4 回目投与以上: 65 サイクル) が観察された。182 例のうち、74.2% が男性、平均年齢は 65.1 歳であった。頭頸部癌が 42.3%、食道癌が 45.1%、胃癌が 12.6% であった。

腎毒性の発症は初回投与の 182 サイクル中 41 サイクル、全 442 サイクル中 71 サイクルで認められた。シスプラチン腎症の関連因子を調査するために、初回投与時におけるシスプラチン腎症発症群と非発症群で投与直前の背景因子を比較した。収縮期血圧は腎症発症群で有意に低値であった。腎症発症群では RAS 阻害薬使用が有意に多かった。シスプラチン投与量や非固形食摂取は腎症発症群で多い傾向が認められたが有意差は認めなかった。多重ロジスティック回帰分析では、収縮期血圧がシスプラチン腎症発症に関連していた (adjusted OR 0.75, 95% CI 0.57 to 0.95 for each 10mmHg, $P = 0.020$)。また RAS 阻害薬は全サイクルの 17.0% で使用されており、シスプラチン腎症発症と独立した関連が認められた (3.39, 1.30 to 8.93, $P = 0.013$)。

血圧や食事摂取は同一患者でも投与サイクルごとに変化しうるため、全 442 サイクルについても評価した。全サイクルでの検討では、腎症発症群で非発症群に比べて収縮期血圧、拡張期血圧は有意に低く、非固形食を摂取している患者の割合は有意に高かった。血圧と食事摂取、シスプラチン腎症発症の関連を調べるために、収縮期血圧順に全サイクルを 4 群に分類した (Quartile 1: $\leq 106\text{mmHg}$, Quartile 2: 107 to 117 mmHg, Quartile 3: 118 to 127 mmHg, Quartile 4: $\geq 128\text{mmHg}$)。収縮期血圧が低い群ほど腎毒性発症率は高値であった (Quartile 1: 23%, Quartile 2: 17.3%, Quartile 3: 14.0%, Quartile 4: 9.2%)。Quartile 1 の Quartile 4 に対する相対リスクは 2.50 であった (95% CI 1.01 to 6.20, $P = 0.004$)。食事形態も加えて腎症発生率を検討した。固形食摂取群では血圧低値群ほど腎症発症率は高かったが有意差は認めなかった (Quartile 1 = 16.4%, Quartile 2 = 12.1%, Quartile 3 = 11.5%, Quartile 4 = 9.9%, $P = 0.67$)。一方、非固形食摂取群では血圧低値群で高値群より有意差に発症率が高かった (Quartile 1 = 32.7%, Quartile 2 = 23.9%, Quartile 3 = 17.4%, Quartile 4 = 7.9%, $P = 0.037$)。Quartile 1 では、非固形食摂取群では固形食摂取群より有意に腎毒性発症率が高かった (relative risk 1.98, 95% CI 1.03 to 3.82, $P = 0.037$)。

血圧低値はシスプラチン腎症の発症と有意に関連し、特に固形食を摂取できない群で強い関連を認めた。また、RAS 阻害薬使用が腎症発症と関連を認めた。血圧が低い患者では降圧薬、特に RAS 阻害薬を休止することでシスプラチン腎症を抑制できる可能性がある。